

血管抑素与内皮抑素作用下抗血管生成治疗 对肿瘤微血管网与微环境影响的模拟研究*

吴洁¹, 丁祖荣¹, 蔡彦², 许世雄², 赵改平³, 龙泉⁴

- (1. 上海交通大学 船舶海洋与建筑工程学院, 上海 200240;
2. 复旦大学 力学与工程科学系, 上海 200433;
3. 上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093;
4. 布鲁内尔大学 生物工程学院, 伦敦 UB8 3PH, 英国)

摘要: 基于对血管抑素和内皮抑素作用下肿瘤抗血管生成及血液动力学的数学建模与数值模拟, 研究抗血管生成治疗对肿瘤微血管网的影响及对微环境流动的改善作用. 研究表明, 抗血管生成治疗后: 1) 新生血管的生长与分叉受到抑制, 血管化程度降低; 2) 血液灌注量减少, 间质高压得到缓解, 渗入宿主组织的间质液减少, 负向跨壁流量大幅下降.

关键词: 实体肿瘤; 抗血管生成; 微环境正常化; 数值模拟

中图分类号: R318.01; TB115 **文献标志码:** A

DOI: 10.3879/j.issn.1000-0887.2011.04.005

引言

不同于正常血管, 肿瘤血管系统的结构及功能均表现异常. 肿瘤内血液灌注空间分布不均, 血液流动常受到阻碍. 肿瘤血管壁具有高通透性, 且组织内缺乏功能性淋巴管吸收渗出液, 致使肿瘤内形成间质高压区^[1]. 这些特征导致了肿瘤内异常的微环境流动状态, 同时形成了药物在肿瘤组织内传递的生理屏障. 此外, 由于间质压在肿瘤边缘处的急剧下降, 致使大量间质液从肿瘤边缘渗漏到周围正常组织中. 这些间质液很可能携带着血管生成因子、淋巴管生成因子、以及/或者转移的肿瘤细胞, 从而促进肿瘤的转移以及向其它部位的入侵^[1-2].

肿瘤血管系统不仅为肿瘤细胞提供营养供给, 同时调控着肿瘤的病理生理状态, 如肿瘤的发展、侵入、转移, 以及对各种治疗的响应. 临床前期及临床研究已发现, 无论是通过直接阻断血管生成信号通道还是间接调控血管生成过程, 抗血管生成治疗可使肿瘤血管网和微循环出现至少暂时性的正常化趋势^[1,3-6]. 目前, 内皮抑素(endostatin, ES)被认为是最有潜力的血管生成抑制剂之一, 它可以抑制内皮细胞增殖、迁移、侵入, 以及血管管腔形成^[7]. 同时, 血管抑素(angiotatin, AS)作为较有效的抗血管生成剂之一, 能够通过抑制血管内皮细胞增殖而促使肿瘤细胞休眠^[8]. 这些抑制剂已运用于抗肿瘤血管生成治疗中, 然而临床应用效果要比预期中

* 收稿日期: 2010-05-10; 修订日期: 2011-02-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10772051); 中国博士后基金资助项目(20100470702)

作者简介: 吴洁(1982—), 女, 上海人, 博士(联系人. Tel: +86-21-34204313; E-mail: janny_wujie@yahoo.com.cn).

的复杂得多。

由于肿瘤微血管尺度所限(微米量级),很难利用现有影像技术来了解肿瘤微血管网络结构和微环境流动在抗血管生成治疗过程中的变化情况.因此,数值模拟可作为一种有效的研究手段.虽然目前已有部分抗肿瘤血管生成模型的研究^[9-10],但其中并没有进一步来探讨抗血管生成对肿瘤血液流动及微环境等方面的影响.为此,本文将研究抗血管生成治疗(血管抑素和內皮抑素作用下)对肿瘤微血管网的影响,以及对肿瘤微环境流动的改善作用.图1为研究方案框架图,本研究基于两大数学模型:(a)抗肿瘤血管生成模型;(b)肿瘤血液动力学模型。

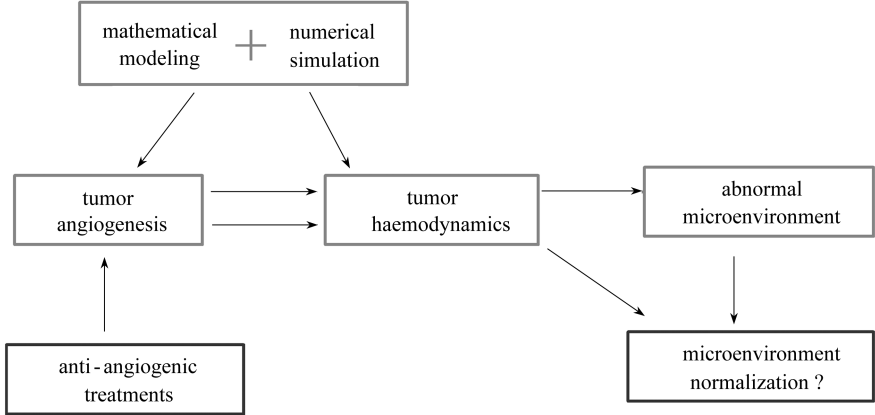


图1 研究方案结构图

Fig. 1 The structure of the study

1 数学模型

1.1 抗肿瘤血管生成模型

模型考虑内皮细胞的随机性扩散、对纤维连接蛋白 FN (fibronectin) 的趋触性迁移、对促血管生成因子 AGF (angiogenesis factor) 的趋化性迁移,同时考虑血管抑素 AS、內皮抑素 ES 对内皮细胞的生长迁移的抑制作用.设单位面积上内皮细胞密度为 n , AGF 浓度为 c , FN 浓度为 f , AS 浓度为 a , ES 浓度为 e , 满足以下无量纲控制方程组^[9-11]:

$$\begin{cases}
 \frac{\partial n}{\partial t} = D \nabla^2 n - \nabla \cdot \left(\frac{\chi}{1 + \sigma c} n \nabla c \right) - \nabla \cdot (\xi a n \nabla a) - \nabla \cdot (\rho n \nabla f) + \\
 \beta_r (1 - n) n H(c) \left(1 - \frac{\varepsilon_{\max} e e_0}{e C_{50} + e e_0} \right) - \beta_d n, \\
 \frac{\partial f}{\partial t} = \beta n - \gamma n f, \\
 \frac{\partial c}{\partial t} = - \eta n c, \\
 \frac{\partial a}{\partial t} = D_a \frac{\partial a^2}{\partial^2 x} - \gamma_a a, \\
 \frac{\partial e}{\partial t} = - \gamma_e e + \gamma_u U_{1,ex},
 \end{cases} \tag{1}$$

其中, D 为内皮细胞随机性迁移系数; χ 为内皮细胞对 AGF 趋化性迁移系数; ρ 为内皮细胞对 FN 趋触性迁移系数; σ 为常数系数; ξ 为内皮细胞对 AS 趋化性迁移系数; β_r 是与内皮细胞最大

有丝分裂率相关的正常数; $H(c)$ 是与 AGF 浓度相关的“开关”函数:

$$H(c) = \begin{cases} 0, & c \leq c^* \\ c - c^*, & c > c^* \end{cases}$$

c^* 为 AGF 阈值浓度, 如果 c 大于阈值 c^* , 则内皮细胞可分裂增殖, 否则处于休眠状态; ε_{\max} 表示 ES 对内皮细胞增殖的最大抑制效用; eC_{50} 表示能够诱使 50% 最大抑制效用的 ES 浓度; e_0 为 ES 初始浓度; β_d 为内皮细胞的凋亡速率. β 和 γ 分别为内皮细胞对 FN 的分泌率和消耗率. η 为内皮细胞对 AGF 的消耗率. D_a 为 AS 扩散系数; γ_a 为内皮细胞对 AS 的消耗率; γ_c 为血浆中 ES 的清除率; γ_u 为常数; $U_{1,ex}$ 为外部 ES 的注射速率. 以上各参数值可详见文献[9-10].

模型模拟区域为实际大小 4 mm×4 mm, 肿瘤位于区域中心, 肿瘤半径 R_t 为 1 mm, 周围为正常组织, 两根母血管分别位于左右边界, 如图 2 所示. 采用先前工作建立的 2D9P 生成格式进行模拟, 详细介绍可参见文献[12].

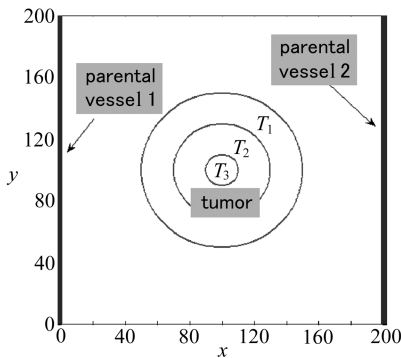


图2 肿瘤抗血管生成 2D 模型示意图

Fig. 2 2D tumor anti-angiogenesis model scheme

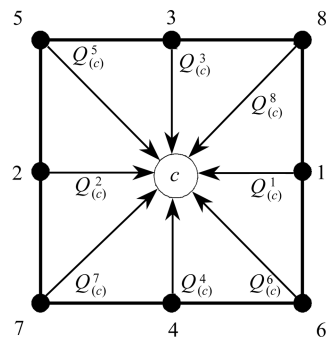


图3 血管节点处血液流动示意图

Fig. 3 Schematic representation of blood flux at each vascular node

1.2 肿瘤血液动力学模型

本文流动模型基于前期工作^[12-13]基础上, 模型耦合了(a) 微血管内血液流动; (b) 跨血管壁液体渗透; (c) 组织间质液流动; (d) 血液流变性; (e) 血管顺应性; (f) 淋巴管吸收.

1.2.1 微血管内血液流动

微血管网内任一节点 c 处满足流量守恒方程:

$$\sum_{k=1}^8 Q_{(c)}^k B_{(c)}^k = 0, \quad (2)$$

$$Q_{(c)}^k = Q_{V,(c)}^k - Q_{t,(c)}^k, \quad (3)$$

式中, $B_{(c)}^k = 1$ (或 0) 表示节点 c 与节点 k 之间是否连通形成 (或不形成) 微血管段 k ; $Q_{(c)}^k$ 表示由相邻节点 k 流向节点 c 的净流量 (见图 3). $Q_{V,(c)}^k$ 表示不计管壁渗漏时微血管段 k 内血液流量, 采用局部 Poiseuille 流动公式:

$$Q_{V,(c)}^k = \frac{\pi R_k^4}{8\mu_k} \frac{P_{V,(k)} - P_{V,(c)}}{\Delta l_k}. \quad (4)$$

$Q_{t,(c)}^k$ 表示微血管段 k 跨壁渗流量, 满足 Starling 定律:

$$Q_{t,(c)}^k = 2\pi R_k \Delta l_k \cdot L_{pV} (\bar{P}_{V,(c)}^k - \bar{P}_{t,(c)}^k - \sigma_T (\pi_V - \pi_t)), \quad (5)$$

式中, $P_{V,(c)}$, $P_{V,(k)}$ 分别表示节点 c 和 k 处管内血液压强; $\bar{P}_{V,(c)}^k$ 表示微血管段 k 内平均血液压

强; $\bar{P}_{i,(c)}^k$ 表示微血管段 k 外平均组织间质压; μ_k 表示微血管段 k 内血液粘度; R_k 和 ΔL_k 分别表示微血管段 k 的管径和管长,

$$\Delta L_k = \begin{cases} \Delta L, & (k = 1, 2, 3, 4), \\ \sqrt{2} \Delta L, & (k = 5, 6, 7, 8), \end{cases}$$

L_{pV} 为血管管壁渗透系数; σ_T 为血浆蛋白渗透反射系数; π_V 和 π_i 分别为血浆和组织液渗透压。

1.2.2 组织间质液流动

组织间质液流动满足 Darcy 定律:

$$U_i = -K \nabla P_i, \quad (6)$$

U_i 为间质液流速, K 为间质水力传导系数。

间质压 P_i 满足方程如下^[13]:

$$\nabla^2 P_i = \frac{L_{pV} S_V}{KV} (P_i - P_{eV}) + \frac{L_{pL} S_L}{KV} (P_i - P_{eL}) \cdot H(P_i), \quad (7)$$

式中, L_{pV} 为血管管壁渗透系数; L_{pL} 为淋巴管管壁渗透系数; $S_V/V = \sum_k \pi R_k / (\Delta L_k^2)$ 为单位体积组织内跨血管壁物质交换表面积; S_L/V 为单位体积组织内跨淋巴管壁物质交换表面积。模型假设, 肿瘤组织内 $L_{pL} S_L/V = 0$, 正常组织内 $L_{pL} S_L/V$ 为常值^[14]。 $P_{eV} = P_V - \sigma_T (\pi_V - \pi_i)$ 为血管内有效压强; P_{eL} 是淋巴管内有效压强;

$$H(P_i) = \begin{cases} 1, & P_i \geq P_{eL}, \\ 0, & P_i < P_{eL} \end{cases}$$

表示即使组织间质内压强低于淋巴管内压强, 淋巴液也不会渗出到组织间质中去^[15]。

边界条件取:

$$P_i|_{\Gamma^-} = P_i|_{\Gamma^+}, \quad -K_T \nabla P_i|_{\Gamma^-} = -K_N \nabla P_i|_{\Gamma^+}, \quad (8)$$

K_N, K_T 分别为正常组织和肿瘤组织内间质水力传导系数; Γ 为肿瘤与周围正常组织的交界面。

1.2.3 血管顺应性

宿主组织内血管视为刚性管, 肿瘤内血管管壁顺应性采用 Netti 经验公式^[16]:

$$R = R_{\text{init}} \left(\frac{P_V - P_i + P_c}{E} \right)^b, \quad (9)$$

其中, R 为血管半径, R_{init} 为血管初始半径, 由肿瘤血管生成模拟得到; P_c 为管壁塌陷临界值; E 为管壁弹性模型; b 为血管顺应性系数。

1.2.4 血液流变性

血液粘度 采用 Pries 等^[17] 给出的经验公式描述血管内血液粘度:

$$\begin{cases} \mu = \mu_{\text{plasma}} \left[1 + (\mu_{0.45} - 1) \frac{(1-H)^c - 1}{(1-0.45)^c - 1} \left(\frac{2R}{2R-1.1} \right)^2 \right] \left(\frac{2R}{2R-1.1} \right)^2, \\ \mu_{0.45} = 6e^{-0.17R} + 3.2 - 2.44e^{-0.06(2R)^{0.645}}, \\ c = (0.8 + e^{-0.15R}) \left(-1 + \frac{1}{1+10^{-11}(2R)^{12}} \right) + \frac{1}{1+10^{-11}(2R)^{12}}, \end{cases} \quad (10)$$

μ_{plasma} 为血浆粘度, H 为红血球压积。

红血球压积 模型中, 红血球在微血管分叉处的分配规律采用 Pries 和 Secomb^[18] 的研究结论。流入分支管的红血球分流流量 ($Q_{F,E}$) 与血液分流流量 ($Q_{F,B}$) 满足如下关系:

$$\begin{cases} \text{logit}(Q_{F,E}) = \Phi_1 + \Phi_2 \text{logit}\left(\frac{Q_{F,B} - \Phi_3}{1 - 2\Phi_3}\right), \\ \Phi_1 = -13.29[(d_\alpha^2/d_\beta^2 - 1)/(d_\alpha^2/d_\beta^2 + 1)](1 - H_m)/d_m, \\ \Phi_2 = 1 + 6.98(1 - H_m)/d_m, \\ \Phi_3 = 0.964(1 - H_m)/d_m, \end{cases} \quad (11)$$

式中, $\text{logit } x = \ln[x/(1-x)]$; 系数 Φ_1 表示分支管之间的差别; Φ_2 反映了 $Q_{F,E}$ 与 $Q_{F,B}$ 间的非线性关系; Φ_3 为能使红血球进入分支管的最小血液分流量; d_α , d_β 和 d_m 分别为分支管与总管管径; H_m 为总管内血球压积. 上式中所有管径均采用微米单位.

2 模拟结果

2.1 抗肿瘤血管生成微血管网

本文模拟了4种情况下的微血管网生成: 1) 无抗血管生成作用——AGF模式; 2) 加入血管抑素作用——AGF & AS模式; 3) 加入内皮抑素作用, 以 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量持续注射内皮抑素——AGF & ES模式; 4) 同时加入血管抑素和内皮抑素作用, 以 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量在肿瘤血管分别长到第10 d、第6 d、第4 d起持续注射内皮抑素——AGF & AS & ES:10, AGF & AS & ES:6, AGF & AS & ES:4模式. 以AGF模式的模拟结果作为对照组, 其它5组作为研究组.

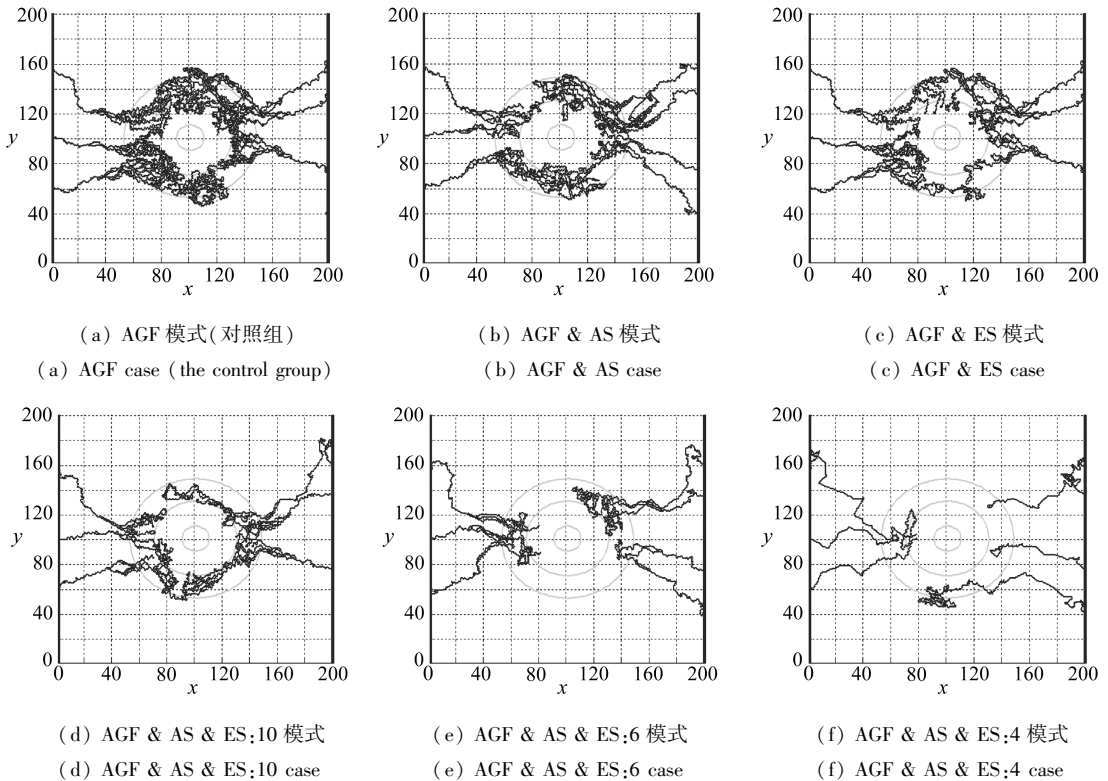


图4 抗血管生成模拟得到的微血管

Fig. 4 Microvascular networks from the anti-angiogenesis simulations

图4所示为模拟结果,图4(a)是AGF模式下模拟生成的血管网络结构,以此作为对照组.该图显示了肿瘤微血管网的典型结构特征,如网络结构复杂,血管扭曲,血管密集度分区

化,“毛刷现象”等。密集的血管网不仅为肿瘤组织的快速生长提供了营养供给,同时为肿瘤细胞的转移提供了血路通道。AGF & AS 模式的模拟结果如图 4(b) 所示,在 AS 抑制作用下,血管数量有一定减少,网络结构相对稀疏,但对新生血管芽尖生长率的抑制作用较弱。图 4(c) 是 AGF & ES 模式的模拟结果图,相比前两组,图 4(c) 中的血管网络结构更为稀疏,血管生长率及血管分叉率均明显下降,血管的成熟度也较低。图 4(d) ~ 图 4(f) 显示了在 AS 与 ES 联合作用下 (AGF & AS & ES 模式) 生成的微血管网。图形表明,新血管的生长和增殖均受到了抑制,血管分支率大幅下降,肿瘤内部的血管化程度明显降低,而且越早注射 ES 抑制血管生成的效果也越好。特别如图 4(e) 和图 4(f),尽管有部分血管芽尖已长入肿瘤内部,但由于肿瘤内部血管数量大量减少,已无法构成成熟的血管网为肿瘤的进一步发展提供充足养分,并为新陈代谢产物提供排泄通道。

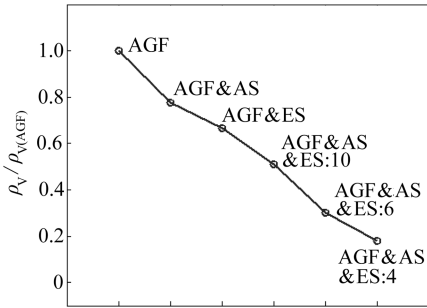


图 5 6 组 ρ_V 对比图

Fig. 5 Comparison of ρ_V values of the six groups

为定量比较 AS 和 ES 对肿瘤血管生成的抑制作用,这里引入了微血管密度 ρ_V 来进行分析,如图 5 所示。由于模拟过程中的随机性,图中对每种模式都进行了 50 次模拟来获取对应的 ρ_V 平均值。由图 5 可见,两种抑制因子不论单独作用还是耦合作用,均能有效抑制肿瘤血管的生成,使得肿瘤血管数量有明显的下降。特别是联合作用时的抑制效果更为显著 (如 AGF & AS & ES:6,4)。相关实验也表明,人真皮层微血管内皮细胞 (HDMECs) 加入血管抑素和内皮抑素后,血管数量均有所减少^[19]。本文模拟结果可较好地定性反映出这些实验现象。

2.2 基于抗血管生成微血管网的肿瘤血液动力学

流动模拟参数如表 1 所列,给定两母管的入流、出流压强为 $P_{in,1} = P_{in,2} = 25 \text{ mmHg}$, $P_{out,1} = P_{out,2} = 10 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 133.322 \text{ Pa}$)。

表 1 流动模型参数值

Table 1 Parameter values used in flow simulations

parameter	value	parameter	value
$L_{pV} / (\text{cm}/(\text{mmHg} \cdot \text{s}))^{[1]}$	normal: 3.6×10^{-8} tumor: 1.86×10^{-6}	$(L_{pL} S_L / V) / (1/(\text{mmHg} \cdot \text{s}))^*$	normal: 1.0×10^{-4} tumor: 0
$K / (\text{cm}^2/(\text{mmHg} \cdot \text{s}))^{[1]}$	normal: 2.5×10^{-7} tumor: 2.5×10^{-7}	$\sigma_T^{[1]}$	normal: 0.91 tumor: 8.7×10^{-5}
$\pi_V / \text{mmHg}^{[1]}$	normal: 20 tumor: 19.8	$\pi_i / \text{mmHg}^{[1]}$	normal: 10 tumor: 17.3
P_{eL} / mmHg^*	normal: 0.5	$P_c / \text{mmHg}^{[16]}$	3.0
$b^{[16]}$	0.1	$E / \text{mmHg}^{[16]}$	6.5

注 “*”代表根据生理实际估测值。

2.2.1 无抗血管作用组的流动模拟结果

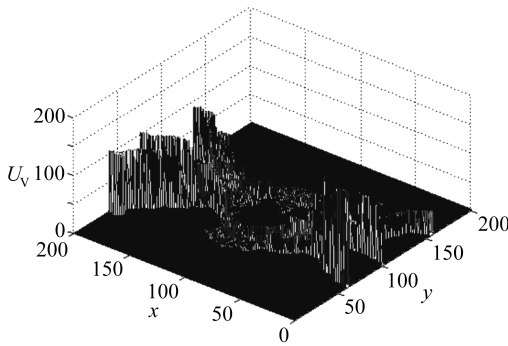
图 6 给出了基于图 4(a) AGF 微血管网上血液动力学的模拟结果 (对照组)。图 6(a) ~ 6(e) 分别为血管内血液压强 P_V 、血液流速 U_V 、跨壁渗流流速 U_l 、组织间质压强 P_i 、组织间质液流速 U_i 分布图。模拟结果体现了肿瘤内异常的微环境流动状态,如,肿瘤内部低血液灌注量,较大跨血管壁渗流,间质压高原区,极缓慢的间质液流速,及肿瘤边缘处大量的间质液向肿

瘤外部渗出等. 以上结果反映了肿瘤内血液微循环的基本病理特征^[1]. 这些特征构成了肿瘤治疗中的药物传递屏障.

2.2.2 抗血管作用组与无抗血管作用组的流动模拟结果比较

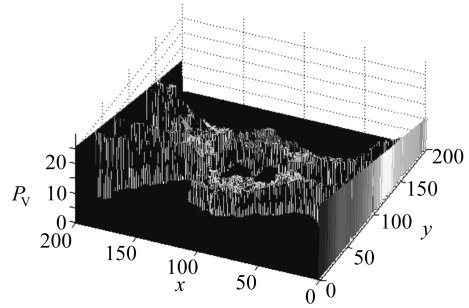
我们将上述基于 AGF 血管网的流动模拟结果作为流动对照组, 将基于其它 5 组 (AGF & AS, AGF & ES, AGF & AS & ES: 10, 6, 4) 血管网上的流动模拟结果与其进行比较分析, 如图 7 所示. 图中每一点数据均为基于同组的 50 次模拟血管网上的流动结果平均值, 以此减少血管网模拟随机性, 得到一个较普遍意义的流动量值.

图 7(a) 显示了血管网内血液总流量的相对变化



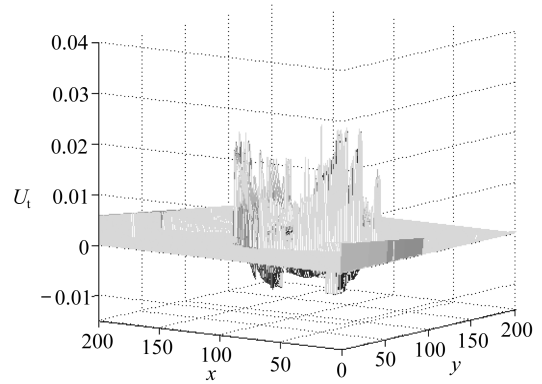
(b) 血管内流速 $U_V / (\mu\text{m/s})$

(b) Intravascular velocity $U_V / (\mu\text{m/s})$



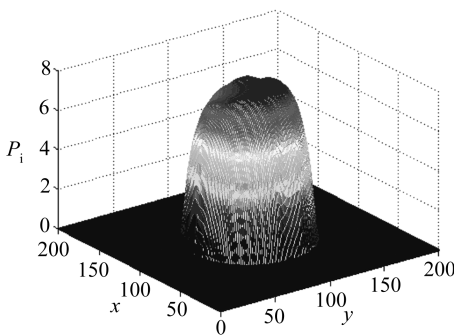
(a) 血管内压强 P_V / mmHg

(a) Intravascular pressure P_V / mmHg



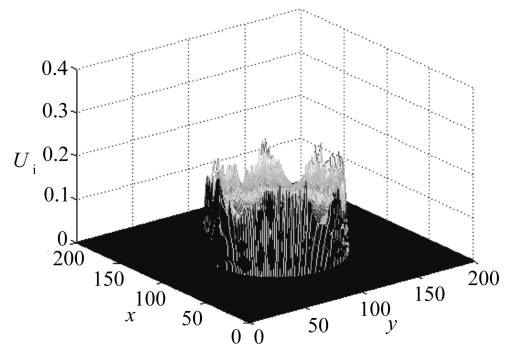
(c) 跨血管壁流速 $U_t / (\mu\text{m/s})$

(c) Transvascular velocity $U_t / (\mu\text{m/s})$



(d) 间质压强 P_i / mmHg

(d) Interstitial pressure P_i / mmHg



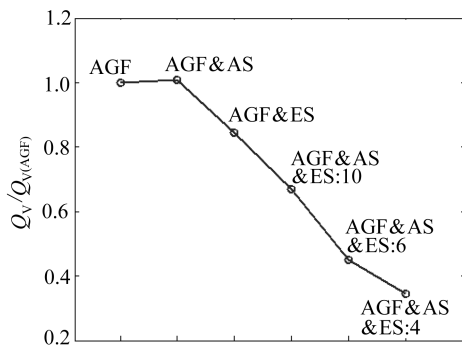
(e) 间质液流速 $U_i / (\mu\text{m/s})$

(e) Interstitial fluid velocity $U_i / (\mu\text{m/s})$

图 6 对照组 AGF 组的流动模拟结果(基于图 4(a) 血管网)

Fig. 6 Flow simulation results of the control group AGF (the network in Fig. 4a)

$Q_V/Q_{V(\text{AGF})}$. 除 AGF & AS 组流量接近于对照组外, 其它各组流量依次下降了约 16%, 33%, 55%, 65%. Herbst 等^[20] 对内皮抑素治疗肿瘤进行了临床试验研究, 结果显示用内皮抑素进行第一轮治疗后, 肿瘤血液流量减少了 20%. 本文模拟结果(图 7(a) 中 AGF & ES 数据) 与其十

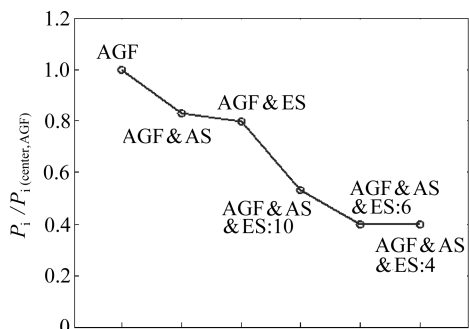


(a) 血管网内血液总流量

(a) The overall blood flux through the vasculature

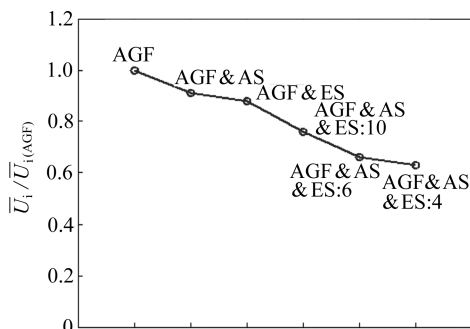
分接近。其它临床研究也表明,抗血管生成治疗会使肿瘤血液灌注量降低,如 Willett 等^[5-6]对直肠癌患者使用血管生成抑制剂 bevacizumab 治疗后,用 CT 检测发现肿瘤血液灌注量减少了约 50%。

间质高压是实体肿瘤生理病理特性的整体反应,可用来肿瘤的诊断、预后或监测治疗疗效^[2]。图 7 (b) 给出了肿瘤中心区域间质压的比较图,相对照组,各组的中心压强依次下降了约 17%, 20%, 47%, 60%, 60%, 表明肿瘤间质高压得到了有效缓解。相应地,肿瘤边缘处的间质液流速依次减少了 9%, 12%, 23%, 34% 和 37% (见图 7(c)), 从而减少了向



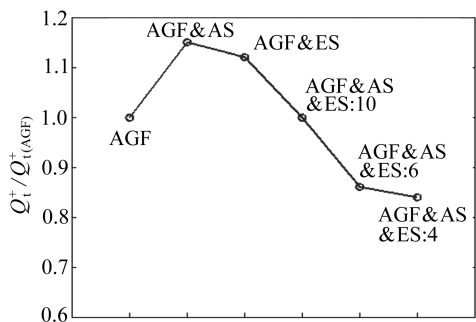
(b) 肿瘤中心间质压

(b) The interstitial pressure in the tumor center



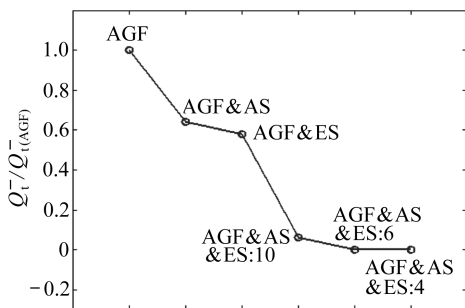
(c) 肿瘤边缘处间质液平均流速

(c) The average interstitial velocity at the tumor margin



(d) 正向跨壁渗流总量

(d) The overall extravasation flux across the vasculature



(e) 负向跨壁渗流总量

(e) The overall intravasation flux across the vasculature

图 7 各流动量相对变化比较图

Fig. 7 Comparisons of the flow values

肿瘤外部的间质液渗出,延长了治疗药物等在肿瘤组织内的停留时间。近期一些临床研究数据也证实了抗血管生成疗法可有效缓解肿瘤间质高压。如,使用血管生成抑制剂 bevacizumab, DC101, SU11657 治疗,可降低乳房肿瘤、结肠癌、神经胶质瘤中的间质高压^[3-4];对直肠癌患者使用血管生成抑制剂 bevacizumab 进行 12 天治疗后,利用 wick-in-needle 技术检测发现肿瘤间质压降低 70%^[5-6]。

与正常组织不同,肿瘤内跨血管壁流量与血管网内血液流量量级相当,如此大量的跨壁渗

流量不仅影响着肿瘤组织内微环境,同时为药物的输运,肿瘤细胞、血管生成因子及淋巴生成因子的转移提供了必要的途径^[1]。图7(d),图7(e)为跨壁总渗流量的相对变化,其中正向跨壁流动(从血管内流向血管外间质)标记为 Q_i^+ (见图7(d)),负向跨壁流动(从血管外间质流向血管内)标记为 Q_i^- (见图7(e))。图7(d)显示,AGF & AS、AGF & ES组 Q_i^+ 分别增加了15%和12%,AGF & AS & ES:10组 Q_i^+ 接近于对照值 $Q_{i(AGF)}^+$,AGF & AS & ES:6,4两组中 Q_i^+ 分别减少了14%和16%。在肿瘤治疗中, Q_i^+ 增高有利于药物从血管内向管外组织传递。但由于研究组中的血液总灌注量大幅减少(见图7(a)),特别是最后3组(AGF & AS & ES:10,6,4),因此 Q_i^+ 也相应减少,但与 Q_v 减少量相比, Q_i^+ 减少幅度明显较小。根据图7(e),抗血管生成治疗对肿瘤内负向跨壁流动有显著影响。研究组前3组(AGF & AS, AGF & ES, AGF & AS & ES:10)中的 Q_i^- 分别减少了36%,42%,94%,而在最后2组(AGF & AS & ES:6,4)几乎没有负向跨壁流动出现。 Q_i^- 减少降低了与肿瘤发展相关的各类生长因子或是肿瘤细胞本身的路转移的几率。

3 结 论

本文研究了抗血管生成治疗对肿瘤微血管网的影响以及对微环境流动状态的改善作用。研究表明,经抗血管生成治疗后:1) 新生血管的增殖、生长与分叉得到有效抑制,肿瘤内血管化程度相应降低;2) 肿瘤内血液灌注量减少;间质高压得到有效缓解;肿瘤边缘处渗入到宿主组织的肿瘤间质液流量减少;正向跨壁流量有所减少,但减少量小于血管网内血液流量的减少量;负向跨壁流量受到显著影响,在某些情况下将不出现负向跨壁流动。

参考文献:

- [1] Jain R K, Tong R T, Munn L L. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model[J]. *Cancer Res*, 2007, **67**(6): 2729-2735.
- [2] Fukumura D, Jain R K. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization[J]. *Microvas Res*, 2007, **74**(2): 72-84.
- [3] Huber P E, Bischof M, Jenne J, Heiland S, Peschke P, Saffrich R, Gröne H J, Debus J, Lipschitz K E, Abdollahi A. Trimodal cancer treatment: beneficial effects of combined antiangiogenesis, radiation, and chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(9): 3643-3655.
- [4] Tong R T, Boucher Y, Kozin S V, Winkler F, Hicklin D J, Jain R K. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors[J]. *Cancer Res*, 2004, **64**(11): 3731-3736.
- [5] Willett C G, Boucher Y, di Tomaso E, Duda D G, Munn L L, Tong R T, Chung D C, Sahani D V, Kalva S P, Kozin S V, Mino M, Cohen K S, Scadden D T, Hartford A C, Fischman A J, Clark J W, Ryan D P, Zhu A X, Blaszkowsky L S, Chen H X, Shellito P C, Lauwers G Y, Jain R K. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer[J]. *Nat Med*, 2004, **10**(2): 145-147.
- [6] Willett C G, Boucher Y, Duda D G, di Tomaso E, Munn L L, Tong R T, Kozin S V, Petit L, Jain R K, Chung D C, Sahani D V, Kalva S P, Cohen K S, Scadden D T, Fischman A J, Clark J W, Ryan D P, Zhu A X, Blaszkowsky L S, Shellito P C, Mino-Kenudson M, Lauwers G Y.

- Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for Bevacizumab with radiation and chemotherapy: continued experience of a phase I trial in rectal cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2005, **23**(31): 8136-8139.
- [7] O'Reilly M S, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal R A, Moses M, Lane W S, Cao Y, Sage E H, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma[J]. *Cell*, 1994, **79**(2): 315-328.
- [8] O'Reilly M S, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane W S, Flynn E, Birkhead J R, Olsen B R, Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. *Cell*, 1997, **88**(2): 277-285.
- [9] Tee D, DiStefano III J. Simulation of tumor-induced angiogenesis and its response to anti-angiogenic drug treatment: mode of drug delivery and clearance rate dependencies[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, **130**(1): 15-24.
- [10] 赵改平, 高昊, 吴洁, 许世雄, Collins M W, LONG Quan, König C S, Padhani A R. 抗血管生成因子 Angiostatin 与 Endostatin 作用下肿瘤血管生成的二维数值模拟[J]. 医用生物力学, 2006, **21**(4): 272-279. (ZHAO Gai-ping, GAO Hao, WU Jie, XU Shi-xiong, Collins M W, LONG Quan, König C S, Padhani A R. 2D numerical simulation of effect anti-angiogenic factors Angiostatin and Endostatin on tumor-induced angiogenesis[J]. *J Med Biomech*, 2006, **21**(4): 272-279. (in Chinese))
- [11] Anderson A R A, Chaplain M A J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis[J]. *Bull Math Biol*, 1998, **60**(5): 857-900.
- [12] Wu J, Xu S X, Long Q, Collins M W, König C S, Zhao G, Jiang Y, Padhani A R. Coupled modeling of blood perfusion in intravascular, interstitial spaces in tumor microvasculature [J]. *J Biomech*, 2008, **41**(5): 996-1004.
- [13] Wu J, Long Q, Xu S X, Padhani A R. Study of tumor blood perfusion and its variation due to vascular normalization by anti-angiogenic therapy based on 3D angiogenic microvasculature [J]. *J Biomech*, 2009, **42**(6): 712-721.
- [14] Baxter L T, Jain R K. Transport of fluid and macromolecules in tumors—II: role of heterogeneous perfusion and lymphatics[J]. *Microvas Res*, 1990, **40**(2): 246-263.
- [15] 万若. 淋巴回流的动力[J]. 生物学教育, 1993, **9**: 32. (WAN Ruo. Dynamics of lymphatic return[J]. *Biology Teaching*, 1993, **9**: 32. (in Chinese))
- [16] Netti P A, Roberge S, Boucher Y, Baxter L T, Jain R K. Effect of transvascular fluid exchange on pressure-flow relationship in tumors: a proposed mechanism for tumor blood flow heterogeneity[J]. *Microvas Res*, 1996, **52**(1): 27-46.
- [17] Pries A R, Secomb T W, Gessner T, Sperandio M B, Gross J F, Gaehtgens P. Resistance to blood flow in microvessels in vivo[J]. *Circulation Res*, 1994, **75**(5): 904-915.
- [18] Pries A R, Secomb T W. Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, **289**(6): H2657-H2664.
- [19] Eriksson K, Magnusson P, Dixelius J, Claesson-Welsh L, Cross M J. Angiostatin and endostatin inhibit endothelial cell migration in response to FGF and VEGF without interfering with specific intracellular signal transduction pathways[J]. *FEBS Letters*, 2003, **536**(1/3): 19-24.
- [20] Herbst R S, Mullani N A, Davis D W, Hess K R, McConkey D J, Charnsangavej C, O'Reilly M S, Kim H W, Baker C, Roach J, Ellis L M, Rashid A, Pluda J, Bucana C, Madden T L, Tran H T, Abbruzzese J L. Development of biologic markers of response and assessment of antian-

giogenic activity in a clinical trial of human recombinant endostatin[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(18): 3804-3814.

Simulation of Tumor Microvasculature and Microenvironment Response to Anti-Angiogenic Treatment by Angiostatin and Endostatin

WU Jie¹, DING Zu-rong¹, CAI Yan²,

XU Shi-xiong², ZHAO Gai-ping³, LONG Quan⁴

(1. *School of Naval Architecture, Ocean and Civil Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, P. R. China;*

2. *Department of Mechanics and Engineering Science, Fudan University, Shanghai 200433, P. R. China;*

3. *School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, P. R. China;*

4. *Brunel Institute for Bioengineering, Brunel University, London UB8 3PH, UK)*

Abstract: The effects of anti-angiogenesis treatment by angiostatin and endostatin on normalization of tumor microvasculature and microenvironment was investigated, based on mathematical modeling and numerical simulation of tumor anti-angiogenesis and tumor haemodynamics. The results show that, after anti-angiogenesis treatment: 1) the proliferation, growth and branching of neo-vessels is effectively inhibited, the extent of vascularization in tumors is accordingly reduced; 2) the overall blood perfusion inside tumor is declined; the plateau of tumor interstitial fluid pressure is relieved; the interstitial fluid oozing out from the tumor periphery into the surrounding normal tissue is reduced; the intravasations across vasculature is remarkably decreased.

Key words: solid tumor; anti-angiogenesis; microenvironment normalization; numerical simulation